

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano Profissionalizante

**Fasceíte eosinofílica: a propósito de um caso
clínico.**

Artigo tipo “Case Report”

João Miguel Ferreira de Melo Santos Oliveira

Nº de aluno: 201303963

Porto, Ano lectivo 2016/2017

Orientadora: **Dr^a Mariana Brandão**

Assistente Hospitalar do Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do
Porto

Lista de Abreviaturas

FE: Fasceíte eosinofílica

ES: Esclerose sistémica

VS: Velocidade de sedimentação

IL-5: Interleucina-5

IFN- γ : Interferão-gama

IgG: Imunoglobulina G

TIMP-1: Inibidor tecidual da metaloproteinase-1

SG: Sinal de *Groove*

FRY: Fenómeno de *Raynaud*

CA: Contraturas articulares

EMG: Eletromiografia

PCR: Proteína C-reativa

FR: Fator reumatóide

ANA: Anticorpos anti-nucleares

ANCA: Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

ENA: Anticorpos anti-antigénio nuclear extraível

HLA: Antigénio leucocitário humano

RM: Ressonância magnética

PET/TC: Tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada

US: Ultrassonografia

Anti Scl-70: Anticorpo anti-topoisomerase I

SEM: Síndrome da eosinofilia-mialgia

SOT: Síndrome do óleo tóxico

MP: Metilprednisolona

IS: Imunossupressores

MTX: Metotrexato

CHP: Centro Hospitalar do Porto

Resumo

A fasceíte eosinofílica, ou síndrome de *Shulman*, é uma síndrome rara descrita pela primeira vez em 1974, de fisiopatologia e etiologia desconhecida, que se caracteriza por endurecimento cutâneo de zonas acrais e espessamento da fáscia, com aumento da velocidade de sedimentação, hipergamaglobulinemia e eosinofilia.

A sua apresentação clínica é muito semelhante à de outras doenças auto-imunes, nomeadamente distúrbios esclerodérmicos, uma vez que se manifestam, essencialmente, por endurecimento cutâneo ou fibrose, sobretudo das extremidades. Por esse motivo, é muitas vezes subdiagnosticada, explicando o reduzido número de casos até à atualidade.

Os dados e conhecimentos acerca desta patologia provêm, sobretudo, de um número relativamente pequeno de casos clínicos e de estudos de case-report, não havendo ainda consenso internacional acerca dos critérios de diagnóstico.

O objetivo desta dissertação é abordar este tema, nomeadamente a dificuldade de diagnóstico e consequente prognóstico, a partir de um caso clínico de um doente, do sexo masculino e de 42 anos, seguido na consulta externa de doenças auto-imunes, do Centro Hospitalar do Porto, desde 2012, com sintomas de morfeia e artralguas de características inflamatórias.

Palavras-chave: Fasceíte Eosinofílica, endurecimento cutâneo, espessamento da fáscia, velocidade de sedimentação aumentada, hipergamaglobulinemia, eosinofilia, distúrbios esclerodérmicos, morfeia.

Abstract

Eosinophilic fasciitis, also known as *Shulman* syndrome, is a rare syndrome firstly described in 1974 of unknown pathophysiology and etiology, which is characterized by acral skin induration and thickening of the fascia, with high sedimentation rate, hypergammaglobulinemia and eosinophilia.

The clinical presentation is very similar to other autoimmune diseases, namely scleroderma disorders, since they are manifested essentially by skin induration or fibrosis, mainly of the extremities. For this reason, it is often underdiagnosed, which explains the reduced number of cases.

The data and knowledge of this pathology comes from a relatively small number of clinical cases and case studies. Since the first description, no international consensus has been reached on the diagnostic criteria.

This work aims to approach this subject using a clinical case of a male patient with 42 years old followed in the outpatient clinic of autoimmune diseases in Centro Hospitalar do Porto since 2012, because of morphea and inflammatory arthralgias, approaching with detail the diagnosis difficulties and consequent prognosis.

Key-words: Eosinophilic fasciitis, induration of the skin, thickening of the fascia, high sedimentation rate, hypergammaglobulinemia, eosinophilia, escleroderma disorders, morphea.

Introdução

Fasceíte eosinofílica (FE), ou Síndrome de *Shulman*, é uma síndrome rara, com alterações cutâneas semelhantes a esclerose sistémica (ES), que foi descrita pela primeira vez em 1974 como uma síndrome de fibrose difusa que afeta o tecido conjuntivo, principalmente a fáscia, e com elevada velocidade de sedimentação (VS), hipergamaglobulinemia e eosinofilia.^{1,2,3}

Dependendo dos estudos, a prevalência de género tende a variar, sugerindo que é uma desordem não relacionada com o género. Pode surgir em qualquer faixa etária, mas afeta principalmente adultos de meia-idade.^{1,3,4}

Continua por esclarecer se a história familiar é um fator de risco para o seu desenvolvimento e ainda não existem dados suficientes para tirar conclusões acerca da mortalidade e morbilidade mas, na grande maioria dos casos, é considerada uma doença benigna.^{5,6}

Desde a primeira descrição, apenas cerca de 300 pacientes foram diagnosticados com esta síndrome, sendo que os dados e conhecimentos acerca desta patologia provêm, sobretudo, de um número relativamente pequeno de casos clínicos e de estudos de case-report, não havendo ainda consenso internacional acerca dos critérios de diagnóstico.^{1,7}

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia e fisiopatologia são desconhecidas no entanto, existem várias hipóteses que explicam a sua origem a partir de possíveis *triggers*, sendo possível que pelo menos um, isolado ou combinado, possa iniciar a resposta inflamatória.^{3,8}

Relativamente à etiologia, considera-se que esta síndrome resulta de uma reação cutânea a vários estímulos, sendo os *triggers* relatados com mais frequência, em 30%-50% dos casos, o exercício físico intenso ou trauma.^{1,5,9}

Toxinas, infeções bacterianas (borreliose, mycoplasma) e vários fármacos foram também referidos como agentes causais, nomeadamente natalizumab, estatinas, fenitoína, ramipril, heparina subcutânea e vacina contra influenza. A FE foi também relatada como uma apresentação rara da doença enxerto contra hospedeiro.^{1,2,5}

Distúrbios hematológicos como anemia perniciosa, anemia hemolítica, leucemia mielomonocítica, distúrbios linfoproliferativos e mieloproliferativos, gamopatias

monoclonais e trombocitopenias estão presentes em 10% dos casos. A aplasia medular, é considerada uma complicação rara da FE contudo, é a mais relatada nestes casos.^{1,2,10,11,12}

Menos frequentemente, existem casos de mielomas múltiplos e linfomas de células B, T e *Hodgkin*.²

A presença de qualquer um destes distúrbios deve ser investigada, sendo possível a resolução da síndrome após o tratamento dos mesmos. Contudo, ainda não está completamente esclarecido se estes distúrbios são a causa ou se, pelo contrário, são consequência.^{1,11}

Doenças auto-imunes e tumores malignos sólidos foram também relatados em associação com casos de FE mas, dada a escassez de casos tumorais na literatura, não há necessidade de investigar uma malignidade subjacente, a menos que haja uma manifestação sugestiva.^{2,5,13}

De uma maneira geral, a fisiopatologia subjacente envolve fatores genéticos e ambientais. Na base está o desenvolvimento de uma resposta inflamatória aberrante com consequente infiltrado de células inflamatórias nos tecidos afetados e desregulação da produção de matriz extracelular, devido a lesão dos fibroblastos. Os fibroblastos vão produzir mais colagénio e promover a quimiotaxia de eosinófilos, com consequente produção de espécies reativas de oxigénio.^{2,4,14}

Níveis elevados de citocinas, como a interleucina-5 (IL-5) e o interferão-gama (IFN- γ), são relatados. A IL-5 é responsável pela ativação de eosinófilos, promovendo a sua quimiotaxia, crescimento e diferenciação. O IFN- γ ativa macrófagos e linfócitos T tecidulares.^{1,15}

O infiltrado inflamatório é constituído maioritariamente por macrofagos, linfócitos T CD8⁺ e alguns eosinófilos havendo, em alguns casos, deposição de imunoglobulinas G (IgG) e da fração C3 do sistema de complemento.^{5,6,16}

Alguns estudos relatam ainda aumento do ligante CD40 e do inibidor tecidual da metaloproteinase-1 (TIMP-1), podendo funcionar como possíveis marcadores de atividade da doença, de forma semelhante às gamaglobulinas.^{5,17}

Apresentação clínica

Os sintomas surgem, geralmente, de forma rápida e evoluem à medida que a doença progride. Cerca de 90% dos doentes manifesta alterações cutâneas, que se apresentam em duas fases.^{1,3}

Tipicamente, a fase aguda é caracterizada por sintomas inespecíficos, sendo a fadiga o mais comum. Os doentes referem perda de peso, astenia, edema cutâneo eritematoso doloroso, geralmente simétrico e bilateral. A apresentação unilateral é também possível, embora rara.^{1,2,18}

Numa fase mais tardia da doença, o edema desaparece e há maior propensão para endurecimento cutâneo ou fibrose indolor. A pele afetada torna-se mais tensa, hiperpigmentada e aderente aos tecidos subjacentes, com possibilidade de apresentar aspeto tipo “casca de laranja”, estrias ou o chamado sinal de *Groove* (SG).^{1,2,5,10}

O SG é um achado típico desta síndrome e caracteriza-se por depressão linear da pele, paralela ao percurso das veias superficiais entre grupos musculares, mais evidente após elevação do membro afetado, por redução da pressão venosa periférica. Este fenómeno é possível uma vez que a derme superior e a epiderme são poupadas pelo processo fibrótico e o tecido conjuntivo em torno das veias é relativamente imóvel.^{1,10,19}

A FE afeta, predominantemente, as partes distais dos membros e, mais raramente, parte anterior do pescoço e tronco. Os sintomas surgem mais frequentemente nos membros superiores do que nos inferiores, sem atingimento das mãos, pés e rosto. Normalmente o fenómeno de *Raynaud* (FRY) está ausente e os resultados da capilaroscopia são normais.^{1,10}

Morfeia localizada pode verificar-se em 30% dos casos, sendo considerada um fator de risco para fibrose residual ou mau prognóstico.^{5,12}

Manifestações extra-cutâneas são também comuns, sendo as contraturas articulares (CA) as mais frequentes, por atingimento da fáscia que envolve as articulações.^{1,20}

As CA podem ser avaliadas pelo chamado “sinal de oração”, presente nas formas mais graves, que se traduz por restrição do movimento articular ou pela incapacidade de encerrar o punho.²

Artrite inflamatória, que se manifesta por artralgia, edema e rigidez matinal com limitação do movimento e o síndrome do túnel cárpico com sinais de tenossinovite podem ocorrer.^{1,2,5,9}

O atingimento visceral é raro e deve ser usado como critério de exclusão de outras doenças contudo, pode verificar-se envolvimento renal e associação com doenças pulmonares restritivas e derrames pleural e pericárdico.^{2,6}

Manifestações musculares não são comuns no entanto, sintomas como fraqueza muscular, mialgias e ligeiro aumento das enzimas musculares podem estar presentes, por extensão da inflamação da fáscia ao perimísio. A eletromiografia (EMG) pode revelar um padrão miogénico e a análise histológica revela, geralmente, miosite intersticial.^{1,3,6}

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se, inicialmente, na suspeita clínica a partir das características cutâneas, achados laboratoriais e exames de imagem. A sua confirmação é feita por biópsia de toda a espessura cutânea, incluindo pele, gordura, fáscia e a parte mais superficial do músculo.^{6,10}

Atualmente, não há critérios de diagnóstico universalmente aceites. Segundo os critérios de diagnóstico propostos por Pinal-Fernandez et al. o endurecimento cutâneo de zonas acrais e o espessamento da fáscia com infiltrado inflamatório são considerados critérios major, sendo o aumento da VS, hipergamaglobulinemia ou eosinofilia periférica critérios minor.⁶

Dada a sua semelhança com distúrbios esclerodérmicos, a biópsia é, muitas vezes, negligenciada, o que se traduz em dificuldade ou atraso no diagnóstico, sendo muitas vezes mal diagnosticados. Diagnósticos errados resultam, também, na realização de procedimentos desnecessários e invasivos e em tratamentos inadequados.^{13,20}

Os achados histológicos típicos incluem inflamação e edema e, com a progressão da doença, espessamento, normalmente 2 a 15 vezes mais que o normal, com esclerose generalizada da fáscia.^{1,5}

Nas formas agudas, verifica-se infiltração de linfócitos CD8+, células plasmáticas, histiócitos, macrófagos e, por vezes, eosinófilos na fáscia profunda e no tecido subcutâneo.^{1,6,9}

Em algumas situações, consideradas incomuns, pode haver também envolvimento da derme, com lesões tipo morfeia, e dos tecidos adjacentes à fáscia (fibras musculares, tecido adiposo subcutâneo e bainha vascular). Estas anomalias secundárias refletem, provavelmente, a extensão da inflamação.^{1,2,6}

A frequência exata destas apresentações atípicas ainda não foi determinada e nenhuma relação entre a gravidade da doença e a extensão das anormalidades foi relatada.¹

Laboratorialmente, os achados mais relevantes são a presença, em 63%-93% dos casos, de eosinofilia periférica; hipergamaglobulinemia policlonal, principalmente de IgG, em mais de 50% dos casos; elevada VS e aumento da proteína C-reativa (PCR).^{1,11,12}

É importante referir que não há relação direta entre atividade da doença e os achados laboratoriais. Além disso, apesar de a eosinofilia ser um dos achados laboratoriais mais importantes, tende a diminuir à medida que a doença progride e, por isso, não está relacionada com a severidade da doença, não é considerada indispensável para o diagnóstico e não é útil para avaliar a resposta ao tratamento. Desta forma se conclui que não é muito útil na avaliação das formas crónicas da doença.^{1,5,13,21}

Outros achados incluem a presença ocasional de auto-anticorpos como o Fator Reumatóide (FR) e os anticorpos anti-nucleares (ANA). Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), Anti-DNA e Anti-Antígeno Nuclear Extraível (ENA) são geralmente negativos.^{1,2,6}

Os níveis séricos de enzimas musculares, como aldolase e creatinina cinase, podem estar normais ou ligeiramente elevados, contudo são necessários mais estudos para saber se poderão ser um indicador útil da atividade da doença.⁵

Nenhum antígeno leucocitário humano (HLA) parece estar associado com a doença.²

O exame de imagem mais utilizado para diagnóstico é a Ressonância Magnética (RM) que, embora não seja estritamente necessária, revela achados caraterísticos, sendo especialmente útil na fase aguda da doença.^{1,9}

RM é também útil para a escolha do melhor local de biópsia e monitorização da doença e sua resposta ao tratamento, embora ainda não tenha sido determinado qual o momento ideal para esse seguimento após início da terapêutica.^{1,10}

Antes da injeção do contraste de gadolínio, as imagens revelam espessamento fascial, nas sequências ponderadas em T1, com intensidade do sinal mais elevada do que a do tecido muscular após supressão ou saturação da gordura nas sequências ponderadas em T2. Após injeção do contraste, verifica-se uma intensificação do sinal nas áreas afetadas.^{1,9}

Ao contrário dos achados laboratoriais, os resultados da RM estão intimamente relacionados com a evolução clínica da doença e a sua atividade. No entanto, não foram definidos critérios rigorosos para avaliar a resposta ao tratamento utilizando a RM, sendo a resposta ao tratamento simplesmente referida como parcial ou completa, dependendo se as anomalias da fáscia persistem ou não após o tratamento.^{1,5}

Outro exame de imagem útil para rastreio do processo inflamatório e escolha do local de biópsia é a tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/TC), especialmente quando se tem em consideração a ampla gama de doenças inflamatórias que se assemelham a FE. Além disso, é também útil quando não é possível a realização de uma biópsia.^{6,22}

Um estudo de *case-report* demonstrou que, nas fases iniciais da doença, a ultrassonografia (US) pode ser útil não só no seguimento do paciente após início da terapêutica, mas também no seu diagnóstico, especialmente quando a amostra colhida para biópsia é pouco viável ou quando o resultado é ambíguo. Contudo, a utilidade desta técnica é limitada, quando comparada com a RM.^{1,2,5,23,24}

Em alguns casos, mesmo na ausência de miosite ou miopatias, recorre-se à EMG, que pode revelar resultados anormais mesmo com valores séricos de enzimas musculares normais.⁸

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial obriga a exclusão de outras condições que afetam o tecido subcutâneo e que produzem alterações ao nível da fáscia. Dados clínicos, laboratoriais, exames de imagem e, se necessário, anatomo-patológicos são fundamentais antes de se fazer o diagnóstico.¹

ES e outros distúrbios esclerodérmicos localizados, como a morfeia, são considerados como diagnóstico de exclusão. Nestes casos, a eosinofilia e envolvimento fascial são menos comuns.²⁵

Nas formas sistémicas, a capilaroscopia apresenta anormalidades como diminuição do número de capilares e telangiectasia e o FRY e envolvimento visceral respiratório, cardíaco ou gastrointestinal podem ocorrer. O envolvimento cutâneo é mais extenso, com atingimento do rosto, mãos e pés e a pele é mais brilhante do que o normal.^{3,11,25,26}

A nível laboratorial, é comum a presença de FR, ANA, anti-DNA, anti-centrómero, anti-topoisomerase I (Anti Scl-70) ou Anti-U3RNP.²⁶

Morfeia pode ser facilmente distinguida pela sua apresentação clínica, menos aguda e com menor probabilidade de atingimento simétrico. Nas fases agudas, apresenta-se com placas de cor esbranquiçada que evoluem mais tarde para formas hiperpigmentadas. A nível histológico, há maior atingimento cutâneo, sendo o atingimento fascial mais típico nas formas graves.¹²

Outras doenças de tecido conjuntivo, como o lúpus eritematoso sistémico e a síndrome de *Sjögren*, podem apresentar, também, anormalidades dos tecidos moles profundos.^{1,5}

Miosite, ou miopatias inflamatórias, ao nível da RMN apresentam lesões mais focais, mas também de atingimento bilateral e simétrico. A dermatomiosite é caracterizada clinicamente pela presença de lesões cutâneas frequentemente associadas ao envolvimento da fáscia. O atingimento fascial pode, também, verificar-se nas formas progressivas de polimiosite.¹

A FE partilha também algumas características comuns com as síndromes de eosinofilia-mialgia (SEM) e do óleo tóxico (SOT), nomeadamente a eosinofilia periférica. Contudo, estas apresentam-se de forma epidémica e normalmente associadas a toxinas.²⁵

Relativamente à SEM, estudos epidemiológicos descreveram, pela primeira vez em 1989, uma epidemia que se deveu ao consumo de L-Triptofano de uma única fonte.^{10,25}

A definição desta síndrome, pelo centro de controlo de doenças, inclui uma contagem periférica de eosinófilos superior a 1000 mm^3 , mialgia generalizada grave e ausência de infeção ou neoplasia que justifique estes dois primeiros critérios. Numa fase aguda, verifica-se dispneia, tosse, febre, erupção cutânea, prurido e endurecimento difuso do tegumento, principalmente das extremidades (excepto face, mãos e pés), com FRY ausente. Na fase crónica, as alterações cutâneas são semelhantes às da ES, havendo envolvimento multi-visceral.^{2,10,25}

No que se refere à SOT, descrita pela primeira vez em Espanha em 1981 devido ao consumo de óleo de colza refinado e desnaturado com anilina vendido ilegalmente como azeite, os sintomas agudos são semelhantes aos da síndrome anterior podendo, contudo, atingir as mãos e pés. Nas formas crónicas o envolvimento pulmonar e neurológico é evidente.^{10,25}

Síndrome hipereosinofílica, caracterizada por eosinofilia periférica e envolvimento visceral sistémico, faz parte do diagnóstico diferencial. Inclui, também, uma variante mieloproliferativa e linfocítica, mas com diferente padrão clínico, histológico, citogenético e molecular.²

Vasculite de *Churg-Strauss* deve ser excluída em qualquer caso de FE com envolvimento visceral. A distinção entre ambas é feita, sobretudo, a nível laboratorial pela presença de ANCA.²

Celulite, edema de estase e angioedema são consideradas como diagnóstico de exclusão de FE na fase aguda edematosa.^{1,12}

Linfomas de células T periféricas podem apresentar envolvimento cutâneo e fascial, mas são facilmente excluídos após análise da biópsia muscular.²

Erisipela, deve ser também considerada, dado tratar-se de uma infeção cutânea, de origem bacteriana. Contudo, na RMN revela infiltração geralmente assimétrica e localizada, que melhora após injeção de contraste (“edema quente”).¹

Fasceíte necrotizante é uma infeção rara, mas potencialmente fatal. É caracterizada por envolvimento profundo das fáscias, embora não seja algo específico, e abscessos. Uma característica adicional é, por vezes, a presença de gás sugestivo de necrose. Nestes casos, devemos considerar, além da biópsia, a realização de exames culturais. Resultados negativos, em pelo menos 2 exames, são sugestivos de FE.^{1,9}

Tratamento

O tratamento é baseado na etiologia, quando conhecida, e depende da extensão da doença, do grau de progressão e da atividade da mesma. Contudo, ainda não existe nenhum protocolo de tratamento padrão e, por isso, é difícil haver consenso acerca do regime, duração e definição da eficácia do tratamento. Por essa razão, é uma doença considerada potencialmente incapacitante, sendo a terapêutica um dos principais desafios desta patologia na atualidade.^{2,10,20,27}

Após o diagnóstico, e apesar de em raros casos poder resolver espontaneamente, a primeira linha de tratamento consiste na administração de corticóides (prednisona ou prednisolona) por via oral entre 0.5 a 1 mg/kg/dia. A melhoria da sintomatologia implica uma progressiva diminuição da dose.^{1,2,9}

Para garantir uma melhor eficácia terapêutica é recomendada a administração de um bólus de metilprednisolona (MP), 0.5 a 1 g todos os dias durante 3 dias, antes do tratamento oral com corticóides.^{2,5}

Na maioria dos casos, é obtida uma resposta completa ou parcial ao tratamento. A resposta é considerada completa quando há redução do edema, eritema, eosinofilia, marcadores inflamatórios e das CA, com endurecimento cutâneo ausente ou mínimo.^{5,20}

A resolução dos sinais clínicos ocorre em diferentes períodos, e por isso a recuperação pode demorar 2 a 4 anos, com risco de recorrências.³

Os principais fatores de risco para uma má resposta ao tratamento e uma maior probabilidade de fibrose residual e recorrência são a existência de lesões cutâneas tipo morfeia, início dos sintomas antes dos 12 anos, lesões distribuídas ao nível do tronco, fibroesclerose dérmica a nível histológico, não utilização de um bólus de MP nos primeiros dias de tratamento e atraso de mais de 6 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico.^{1,2,9,11}

Em casos de resistência, dependência e tratamento prolongado, devemos considerar terapia combinada com agentes imunossuppressores (IS), sendo os mais comuns o metotrexato (MTX), cimetidina, hidroxicloroquina, ciclosporina e ciclofosfamida. A terapia com sirolimus também demonstrou potencial de tratamento nestes casos.^{1,3,20,28}

Embora não haja consenso sobre qual o melhor IS a utilizar nestes casos, o mais utilizado é o MTX em baixas doses, principalmente em pacientes com lesões tipo morfeia, uma vez que estudos revelaram que a taxa de resposta era mais completa.^{1,5}

Alternativas terapêuticas mais recentemente utilizadas baseiam-se em anticorpos monoclonais, por via intravenosa, como o rituximab e o infliximab, contudo ainda são necessários mais estudos.^{3,5,13}

A utilização combinada de corticóides com isotretina e fotoquimioterapia também produz bons resultados clínicos, sendo uma boa opção para controlo da doença, uma vez que requer menos tempo de tratamento e doses mais baixas de esteróides.¹⁷

Nas formas mais severas, com atingimento superior a 15% da superfície corporal ou atingimento cutâneo de 10% mas com CA associadas, alguns estudos sugerem a utilização combinada de corticóides e penicilamina-D, revelando uma melhoria significativa na extensão do envolvimento cutâneo e CA, apesar do maior número de efeitos adversos, como a proteinúria.²⁷

O objetivo da terapia farmacológica é, por isso, reduzir a morbilidade e prevenir complicações havendo, no entanto, risco de eventos iatrogénicos, mais notáveis quando a resposta aos IS é incompleta.³

Fisioterapia deve ser iniciada o mais precocemente possível para melhorar a mobilidade articular e reduzir as CA sendo que, em último caso, se recorre a intervenção cirúrgica.^{2,9,29}

Apresentação do caso clínico

Doente, do sexo masculino, 42 anos de idade, sem antecedentes pessoais de relevo, natural de Angola, caucasiano, é encaminhado da consulta externa de infeciologia para a unidade de imunologia clínica, do Centro Hospitalar do Porto (CHP), no dia 9 de Fevereiro de 2012, com espessamento bilateral cutâneo e limitação do movimento nos joelhos e cotovelos, diminuição da cintura escapular e pélvica e dificuldade bilateral no movimento de pinça dos dedos 1 e 5 da mão.

Desde o início de Novembro de 2011, refere edema exuberante, bilateral, difuso e doloroso ao toque nos joelhos e cotovelos. Refere também dor bilateral nos ombros e punhos.

Progressão dos sintomas com limitação funcional importante, diminuição da força e da amplitude da cintura escapular e pélvica. Verificou-se microstomia, dores articulares noturnas que o despertam do sono, edema peri-orbitário, dificuldades na deglutição e progressão do edema, nos joelhos e cotovelos, para espessamento cutâneo.

Refere alguns episódios de febre vespertina com calafrios associados, sensação de engasgamento/dificuldade de deglutição, perda ponderal de 11kg nos últimos 2 meses, astenia e anorexia.

Atividades da vida diária comprometidas, com necessidade de ajuda para se levantar, vestir e alcançar objetos.

Nega FRY, “olho vermelho”, exposições de risco, viagens ou cirurgias recentes.

Ao exame físico revela, além do espessamento referido, pele tipo “casca de laranja”, lesões cutâneas superficiais de aspeto infiltrativo, de coloração alterada, sugestivas de morfeia, na região dorsal do pé direito e em ambas as coxas. Sem pêlos na região gemelar, telangiectasias, adenopatias ou sinovite.

Relativamente aos exames laboratoriais, no hemograma completo verifica-se eosinofilia de $0.90 \times 10^3/\mu\text{L}$, VS de 33mm e uma ligeira anemia microcítica hipocrômica. Bioquímica revela uma PCR de 22.26 mg/L e défice de ferro, sem outras alterações laboratoriais de relevo.

Realiza TC toraco-abdomino-pélvico, que revela hepato-esplenomegalia homogénea e esteatose hepática, sem lesões expansivas.

Encaminhado, no dia seguinte, para uma consulta de dermatologia devido ao espessamento cutâneo, para realização de biópsia, por suspeita de ES.

Dia 28 do mesmo mês dirige-se novamente ao CHP, à unidade de doenças auto-imunes, revelando mais lesões cutâneas superficiais de aspeto infiltrativo na coxa direita, em ambas as pernas e punho direito.

Realiza hemograma e bioquímica sem alterações de relevo relativamente às anteriores. Na serologia verifica-se ANA positivos, mas resultados negativos para anticorpos anti-centrómero, anti-Scl-70 e Anti-DNA. Serologia para borreliose, toxoplasmose, rickettsia, sífilis, hiv, tuberculose, hepatite C e hepatite B também negativas. Não foram detectadas imunoglobulinas com carácter aparentemente monoclonal.

Em meados de Março de 2012 realiza capilaroscopia que não revela qualquer tipo de alterações de padrão esclerodérmico.

Resultados da biópsia cutânea revelam aspetos morfológicamente distintos. Por um lado, lesões sugestivas de ES na face dorsal da perna direita e, no entanto, um infiltrado eosinofílico sugestivo de FE no dorso do pé direito.

Foi tomada a decisão de aguardar a evolução temporal da clínica para estabelecer o diagnóstico definitivo e iniciada a terapêutica com corticóides, 60 mg/dia durante duas semanas e depois 40mg/dia durante 5 semanas.

4 meses depois, verifica-se melhoria a nível das amplitudes articulares, morfeias praticamente inexistentes e pele menos dura. Contudo, mantém-se rigidez com processo infiltrativo em ambos os braços.

Melhoria da VS, ANA, PCR e eosinofilia, apresentando valores inferiores aos iniciais.

Inicia tratamento com MTX, 12.5 mg por semana, com diminuição da corticoterapia para 30 mg/dia durante dois meses, com o objetivo de aumentar MTX e reduzir corticóides para 20 mg/dia.

Ao longo dos anos apresenta evolução benigna, com redução progressiva das doses e suspensão dos corticóides a 12 de Agosto de 2016.

Última consulta realizada no dia 15 de Fevereiro de 2017. Revela amplitudes articulares normais, força conservada, sem morfeias e sem “casca de laranja”. Analiticamente sem alterações de relevo. Provavelmente irá suspender terapêutica com MTX na próxima consulta.

Discussão

Considerando a rápida evolução de 2 meses da sintomatologia desde edema bilateral, doloroso e exuberante dos membros, na fase aguda, até espessamento cutâneo e lesões sugestivas de morfeia, sem FRY, sem telangiectasias, com eosinofilia periférica e elevação do PCR e VS, o diagnóstico de FE seria o mais provável. Contudo, dado tratar-se de uma síndrome rara, não foi considerado na sua abordagem inicial.^{1,2,10}

Pelo contrário, a ES foi a principal suspeita clínica, dada a similaridade entre ambas em termos de apresentação cutânea. De fato, a presença de sintomas como microstomia e dificuldades de deglutição eram mais favoráveis para esta hipótese dado que são sugestivas de um atingimento mais alargado a nível cutâneo e visceral.^{3,11,25} Contudo, seria de esperar um caráter mais indolente, com evolução de vários meses.

A ausência de sintomas musculares, como fraqueza muscular e mialgias, tornam pouco provável o diagnóstico de miosite.

Na serologia, a presença de ANA é comum em ambas as patologias. Contudo, a negatividade para anticorpos como anti-centrómero, anti-Scl-70 e Anti-DNA suscitaram a dúvida relativamente a esta possibilidade de diagnóstico.^{1,2,26} Foram, também, excluídas eventuais causas infecciosas.

Dada a incerteza do diagnóstico, foi sugerida a realização de biópsia e capilaroscopia para confirmação. A não realização de RM na abordagem inicial não compromete o diagnóstico, contudo teria sido útil para escolher o melhor local de biópsia e revelaria achados característicos durante a fase aguda da doença que facilitariam a identificação precoce, dado que diagnósticos errados podem comprometer a eficácia do tratamento.^{1,9,20}

A biópsia, apesar de ser o principal exame de confirmação⁶, mostrou-se inconclusiva, com aspetos morfolologicamente distintos. Lesões sugestivas de ES e infiltrado eosinofílico sugestivo de FE estavam presentes. Na presença de um resultado duvidoso e, considerando tratar-se de uma fase inicial da doença, a US poderia ter sido útil uma vez que, apesar de mais limitada que a RM, permitiria resultados mais rápidos.^{1,23,24}

Com o objetivo de estabelecer o diagnóstico definitivo, foi tomada a decisão de aguardar a evolução temporal da clínica. Como um dos principais fatores de risco para má resposta ao tratamento e maior probabilidade de fibrose residual e recorrência é o

atraso de mais de 6 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico^{1,9}, foi também iniciada a terapia com corticóides na mesma altura.

Apesar de não existir nenhum protocolo padrão²⁰, a abordagem terapêutica mais apropriada na FE seria a de administração de um bólus de MP antes de iniciar a corticoterapia.⁵ No referido caso, tal não foi realizado, dada a incerteza do diagnóstico.

A terapia, considerada mais apropriada, foi a de iniciar apenas corticoterapia. Isso explicaria o porquê da resposta ao tratamento ter sido parcial, com melhoria significativa dos sintomas cutâneos superficiais e articulares e dos marcadores inflamatórios, mas com persistência do endurecimento cutâneo nos membros superiores. Justificaria, também, a necessidade posterior de combinar um IS.

A presença de lesões cutâneas mais superficiais, sugestivas de morfeia, é de extrema importância no prognóstico e resposta ao tratamento¹¹ do caso apresentado. Muito provavelmente, foi também uma das razões para a necessidade de terapia combinada.

A escolha do MTX, de entre as inúmeras possibilidades de agentes, foi a mais pertinente. Apesar de não haver consenso sobre qual o melhor IS, o MTX revelou maior eficácia que os restantes na resolução de lesões tipo morfeia, mesmo em baixas doses.^{1,5}

Com o decorrer do tratamento tornou-se evidente que o diagnóstico mais provável seria o de FE, não tendo sido identificado nenhum eventual *trigger*.

No caso referido, a resposta ao tratamento foi bastante positiva, o que justificou a redução progressiva das doses e a suspensão da corticoterapia.¹ A duração média de 5 anos é considerada normal no contexto da FE porque a resolução da sintomatologia ocorre em diferentes períodos.³ Contudo, esta resposta foi avaliada apenas em termos clínicos e laboratoriais. Dado que não há uma relação direta entre os achados laboratoriais e a atividade da doença, teria sido pertinente a realização de exames de RM durante toda a evolução do tratamento.^{1,5}

Apesar da recuperação positiva e possível suspensão da terapia na próxima consulta, a recorrência é sempre uma possibilidade, por isso será pertinente continuar o seguimento do doente em consultas externas planeadas com o mesmo.³

Conclusão

A raridade da FE, ainda mais em combinação com morfeia, torna a discussão deste caso clínico de maior interesse. As maiores dificuldades desta síndrome são o diagnóstico e o tratamento mas, neste caso particular, a resposta ao tratamento foi bastante positiva, pelo que o diagnóstico foi o principal desafio.

Dada a grande variedade de doenças que se apresentam por endurecimento cutâneo, sendo a ES a mais relatada, a maioria dos pacientes com FE são, na maioria dos casos, diagnosticados de forma errada. Por essa razão, a RM e a biópsia não devem ser negligenciadas, uma vez que diagnósticos incorretos resultam em tratamentos inadequados e, conseqüentemente, maior risco de fibrose e recorrência.

Atualmente, o reduzido número de casos clínicos e artigos tornam pertinente a realização de mais estudos, tendo como principal objetivo estabelecer os critérios mais apropriados de diagnóstico e de monitorização da resposta ao tratamento, bem como definir um protocolo internacional de tratamento padrão.

Agradecimentos

À Dra Mariana Brandão, não só pela disponibilidade e ajuda, mas também por ser a principal responsável pelo meu interesse pela área médica da reumatologia.

À minha irmã, com quem posso contar incondicionalmente, que é em tudo igual a mim, que me compreende apenas com o olhar e, especialmente, por me fazer rir e não me deixar isolar nos estudos.

Aos meus pais, por toda a paciência e amor, por serem o principal pilar da minha vida e por apoiarem todas as minhas decisões, mesmo não concordando com elas. Sem eles, nada teria sido possível.

Aos meus amigos, por todos os bons momentos, que tornaram este longo percurso académico mais fácil, e que vão deixar saudade.

Referências Bibliográficas

- 1- Kirchgesner T, Dallaudière B, Omoumi P, Malghem J, Vande Berg B, Lecouvet F, Houssiau F, Galant C, Larbi A. Eosinophilic fasciitis: typical abnormalities, variants and differential diagnosis of fasciae abnormalities using MR imaging. *Diagn Interv Imaging* 2015. 96:341-8.
- 2- Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012. 26:449-58.
- 3- Pimenta S, Bernardes M, Bernardo A, Brito I, Castro L, Simões-Ventura F. Intravenous immune globulins to treat eosinophilic fasciitis: a case report. *Joint Bone Spine* 2009. 76:572-4.
- 4- Desvignes-Engelbert A, Saulière N, Loeuille D, Blum A, Chary-Valckenaere I. Polymyalgia revealing eosinophilic fasciitis in a young male: Contribution of magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine* 2010. 77:367-8.
- 5- Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016. 50:189-213.
- 6- Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun Rev* 2014. 13:379-82.
- 7- Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, Iwasaki T, Hasegawa M, Nagai Y. Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol*. 2007. 26:1445-51.
- 8- Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2008. 47:29-35.
- 9- Lese AB, Dodds SD. Eosinophilic fasciitis: case report. *J Hand Surg Am* 2013. 38:2204-7.
- 10- Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, Canova M, Doria A. Scleroderma-like disorders. *Autoimmun Rev* 2008. 7:331-9.
- 11- Haddad H, Sundaram S, Magro C, Gergis U. Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome, a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014. 7:90-2.

- 12- Berianu F, Cohen M, Abril A, Ginsburg W. Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015. 18:91–98.
- 13- Aydin E, Turan Y, Yildirim C, Tataroğlu C, Çullu E, Sendur OF. Delayed diagnosis of Eosinophilic Fasciitis: a case report and review of the literature. *Acta Reumatol Port* 2015. 40:179-84.
- 14- Kahari VM, Heino J, Niskanen L, et al. Eosinophilic fasciitis. Increased collagen production and type I procollagen messenger RNA levels in fibroblasts cultured from involved skin. *Arch Dermatol*. 1990. 126:613-7.
- 15- Viallard JF, Taupin JL, Ranchin V, Leng B, Pellegrin JL, Moreau JF. Analysis of leukemia inhibitory factor, type 1 and type 2 cytokine production in patients with eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*. 2001. 28:75-80.
- 16- Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, Jarry A, Foule P, Barbarot S. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*. 2003. 30:1811-5.
- 17- Chun JH, Lee KH, Sung MS, Park CJ. Two cases of eosinophilic fasciitis. *Ann Dermatol* 2011. 23:81-4.
- 18- Kroft E, de Jong E, Evers A. Physical Burden of Symptoms in Patients With Localized Scleroderma and Eosinophilic Fasciitis. *JAMA Archives of Dermatology* 2008. 144:1394-95
- 19- Pinal-Fernandez I, Callejas-Moraga EL, Roade-Tato ML, Simeon-Aznar CP. Groove sign in eosinophilic fasciitis. *Lancet* 2014. 384:1774.
- 20- Wright NA, Mazori DR, Patel M, Merola JF, Femia AN, Vleugels RA. Epidemiology and Treatment of Eosinophilic Fasciitis: An Analysis of 63 Patients From 3 Tertiary Care Centers. *JAMA Dermatol* 2016. 152:97-9.
- 21- Lee HS, Chang SJ, Kang MS, Yoon CS, Kim KW, Sohn MH, Kim KE. A case of eosinophilic fasciitis presenting as pitting edema of the lower extremities. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014. 6:179-82.
- 22- Kurimoto R, Ikeda K, Nakagomi D, Nakajima H. Eosinophilic Fasciitis Illustrated by [(18)F] FDG-PET/CT. *Intern Med* 2016. 55:2321-2.
- 23- Kissin EY, Garg A, Grayson PC, Dubreuil M, Vradii D, York M, et al. Ultrasound assessment of subcutaneous compressibility: a potential adjunctive diagnostic tool in eosinophilic fasciitis. *J Clin Rheumatol*. 2013. 19:382-5.

- 24- Dybowski F, Neuen-Jacob E, Braun J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring. *Ann Rheum Dis*. 2008. 67:572-4.
- 25- Henning PM, Mount GR, Kortan ND, Nasef S, Lohr KM. Eosinophilic Fasciitis Differential Diagnoses. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/329515-differential>>. Acesso em 13 de Maio de 2017.
- 26- Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006. 24:374-92.
- 27- Mendoza FA, Bai R, Kebede AG, Jimenez SA. Severe eosinophilic fasciitis: comparison of treatment with D-penicillamine plus corticosteroids vs. corticosteroids alone. *Scand J Rheumatol* 2016. 45:129-34.
- 28- Oza V, Walsh R, North J, Berger T, Murase J. Treatment of Eosinophilic Fasciitis With Sirolimus. *JAMA Archives of Dermatology* 2016. 152:488-90.
- 29- Suzuki G, Itoh Y, Horiuchi Y. Surgical management of eosinophilic fasciitis of the upper extremity. *J Hand Surg Br*. 1997. 22:405-7.